Ueber die Wirkungen

des

Phenyl- und Tolyl-dihydrochinazolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

im Juli 1889

von

Heinrich Hofmann

aus München.

ERLANGEN.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1890.

Ueber die Wirkungen

des

Phenyl- und Tolyl-dihydrochinazolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

im Juli 1889

von

Heinrich Hofmann

aus München.

ERLANGEN.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1890.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medicinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Professor Dr. Penzoldt.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Ueber die Wirkungen der beiden Chinolin-Derivate, welche Herr Prof. Penzoldt mir freundlichst zur Untersuchung überliess, nämlich des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins $C_{14}H_{12}N_2$. HCl und des salzsaueren Tolyldihydrochinazolins $C_{15}H_{14}N_2$. HCl, sind, da die beiden Substanzen erst vor Kurzem von Herrn Dr. C. Paal und M. Busch im hiesigen Laboratorium dargestellt wurden, noch keinerlei Untersuchungen vorhanden. Die gemein chemische Zusammensetzung sowie die Darstellungsweise kann ich hier übergehen, da beides an anderer Stelle veröffentlicht worden ist. Das Motiv, welches mich bei den Versuchen über diese noch nicht untersuchten Substanzen leitete, war das, dass dieselben Abkömmlinge des Chinolins sind. Vom Chinolin [1]) ist durch die Untersuchungen verschiedener Autoren [2]) dargethan, dass es Antipyreticum und Antisepticum ist, und es lag nicht fern, bei Abkömmlingen desselben ähnliche Eigenschaften zu vermuthen. Doch ging es natürlich nicht an, die neuen Körper auf die angedeuteten speciellen Wirkungen allein zu prüfen. Es war vielmehr meine Absicht, den Einfluss genannter Chinolinderivate auf den tierischen Organismus und seine

---

1) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. XXII, H. 13, S. 2683.

2) Donath, Bericht d. deutschen chem. Ges. Bd. 14 S. 178 u. 1769; Biach u. Loimann, Virchow's Archiv Bd. 86 S. 456; Rosenthal, Festschrift z. v. Zenkers Jubiläum S. 207, 210 u. 217.

Thätigkeiten im Allgemeinen, wie auf Bacterien im Besonderen zu untersuchen, falls die Versuche jedoch einen Fingerzeig für eine therapeutische Verwendbarkeit ergeben sollten, denselben selbstverständlich zu benutzen und dann in der angezeigten Richtung weiter zu arbeiten. Es seien nun im folgenden die Versuche mit den gefundenen Resultaten geschildert, und zwar zuerst die Versuche mit dem salzsaueren Phenyldihydrochinazolin.

Salzsaueres Phenyldihydrochinazolin.

Das salzsauere Phenyldihydrochinazolin besteht aus farblosen (oder schwach gefärbten) Krystallen. Pulverisirt reizt die Substanz die Nasenschleimhaut, selbst in kleinsten Quantitäten, heftig. Auf die Zunge gebracht, schmeckt sie intensiv bitter und ruft ein ziemlich lange dauerndes, brennendes Gefühl hervor. In heissem Wasser ist sie leicht löslich, während die Base fast unlöslich ist.

I. Froschversuche.

1. Versuch:

11 h. 55'. Einem grossen Frosch, 35 gr schwer, injicirte ich unter die Haut des linken Beines 0,02 gr salzsaueren Phenyldihydrochinazolins. Sofort nach der Injection lässt der Frosch das betreffende Bein gänzlich schlaff nachhängen, fast gleichzeitig auch das andere, macht einen sehr elenden Eindruck, springt nicht mehr auf mechanische Reize, legt man ihn auf den Rücken, so bleibt er liegen.

11 h. 57'. Section: Das Herz contrahirt sich noch sehr schwach und langsam, ist dunkelroth, Leber schwarz, Muskulatur normal. Bei Zerstörung des Rückenmarkes treten nur schwache Zuckungen auf. Der nervus ischiadicus sowohl der rechten als der linken Seite ist durch starkes Faradihiren kaum erregbar.

Resultat: 0,02 macht rasch starke motorische Lähmung.

2. Versuch:

12 h. 3'. Einen sehr grossen, 65 gr schweren Frosch injicirte ich unter die Haut des linken Beines 0,005 der Substanz. Unmittelbar nach der Injection behält der Frosch seine normale Lage bei, springt normal, ist etwas aufgeregt.

12 h. 5'. Er lässt das Bein, in welches injicirt wurde, hängen, springt auf Reize weniger lebhaft.

12 h. 14'. Hängt das linke Bein gänzlich schlaff nach, grobe mechanische Reize scheinen nicht empfunden zu werden. Der Frosch selbst ist sehr träge, reagirt erst auf wiederholtes Stossen und Zwicken, legt man ihn auf den Rücken, so bleibt er liegen. Dieser Zustand dauerte 20 Minuten, von da an scheint er sich etwas besser zu befinden.

12 h. 47'. Springt auf Anstossen ganz gut, ist noch sehr träge, das Bein, in welches injicirt wurde, wird wieder angezogen.

1 h. 0'. Der Frosch hat sich anscheinend vollständig erholt.

Am folgenden Tag:

11 h. 30' liegt der Frosch, der auf einem feuchten Lappen unter einer Glasglocke aufbewahrt worden war, vollständig gelähmt auf dem Rücken, reagirt auf keine Reize mehr, macht hie und da Athembewegungen.

Section: Herz schwärzlich roth, contrahirt sich sehr langsam, Leber fast schwarz, Muskulatur normal. Bei Zerstörung des Rückenmarkes treten schwache Zuckungen auf, beide nervi ischiadici sind durch starke faradische Ströme kaum erregbar.

Resultat: Die Einwirkung, entsprechend der Grösse des Frosches und der geringen Dosis (0,005) langsamer, bestand in motorischen Lähmungserscheinungen. Ausserdem deutete die schwärzliche Verfärbung des Herzens auf eine Veränderung des Blutes durch die Substanz.

3. Versuch:

12 h. 40'. Einem grossen, 42 gr schweren Frosch wird, nach vorheriger Unterbindung der arteria iliaca sinistra, 0,02 der Substanz in den rechten Bauchlymphsack injicirt. Unmittelbar nach der Injection zieht der Frosch beide Beine prompt an.

12 h. 42'. Beginnende Ermattung; das nicht unterbundene Bein wird nachgeschleppt, legt man ihn auf den Rücken, so

richtet er sich nur schwerfällig auf, bleibt dazwischen auch liegen, springt auf gröbere Reize, aber ungeschickt, das rechte, nicht unterbundene Bein gelähmt nachschleppend, während er das andere noch gebraucht.

12 h. 44′. Springt auf Reize nicht mehr, die linke unterbundene Extremität wird ganz prompt angezogen, die rechte nicht mehr.

12 h. 48′. Liegt gänzlich schlaff da; reagirt auf nichts mehr, nur die linke unterbundene Hinterextremität zieht er auf Reiz noch an.

12 h. 51′. Derselbe Zustand, nur wird jetzt auch das linke Bein träger.

12 h. 56′. Der Frosch ist vollständig gelähmt, reagirt auf gar nichts mehr.

12 h. 59′. Section: Der Bauchinhalt scheint von der Seite, in welche injicirt worden ist, auf die andere verdrängt zu sein. Das Herz ist dunkelroth, ebenso Leber, ersteres contrahirt sich noch ziemlich lebhaft. Bei Zerstörung des Rückenmarkes, ebenso bei Faradisirung beider Ischiadici treten nur geringe Zuckungen auf.

Resultat: Wiederum starke motorische Lähmung, und zwar zeigt das späte Ergriffenwerden der Extremität, deren Blutzufuhr gehemmt war, dass die Substanz durch das Blut an die Peripherie geschafft wird und zuerst peripher auf die motorischen Nerven einwirkt, während die Centren erst später ergriffen zu werden scheinen.

4. Versuch:

Es wurde ein kleiner 25 gr schwerer Frosch mit dem Rücken auf ein Brett gespannt und dann das Herz freigelegt, um die Contractionen zählen zu können, diese betrugen nach längerer Beobachtung im Mittel 53 Schläge in der Minute.

3 h. 30′. Injicirte ich unter die Haut des linken Schenkels 0,01 der Substanz.

3 h. 31′ betrug die Herzfrequenz 46 in der Minute.

3 h. 33′ 41 Schläge in der Minute

3 h. 38′ 32 „ „ „ „

3 h. 41′ 19 „ „ „ „

3 h. 44′ 13 „ „ „ „

3 h. 46′ 13 Schläge in der Minute
4 h. 1′ 10 „ „ „ „

auf dieser Höhe blieb die Herzfrequenz; bemerkt sei, dass obige Zahlen das Resultat wiederholter Zählungen sind. Die Farbe des Herzens zeigte keine wesentliche Veränderung. Eine Stunde nach der Injection schlug das Herz noch 10 Mal in der Minute; bei Zerstörung des Rückenmarkes traten fast keine Zuckungen auf.

Resultat: Rasch zunehmende, beträchtliche Verlangsamung der Herzthätigkeit.

5. Versuch:

2 h. 45′. Einem grossen 62 gr schweren Frosch injicirte ich unter die Haut des linken Schenkels 0,01 der Substanz. Die Einwirkung war eine den obigen Schilderungen entsprechende.

3 h. 15′. Das Tier ist vollständig vergiftet. Ich legte das Herz frei, das sich noch langsam contrahirte, spaltete es und brachte von dem Blute möglichst rasch eine Probe unter das Mikroskop, ausser Vertrocknungsvorgängen an einigen Blutkörperchen konnte ich nichts Abnormes entdecken.

Resultat: Eine Einwirkung auf die Blutkörperchen selbst war nicht nachzuweisen.

Fassen wir nun kurz das zusammen, was uns die Froschversuche ergeben haben, so ist es Folgendes: Die Substanz ruft in mittleren Dosen beim Frosch starke motorische Lähmungen hervor und zwar gehen die Lähmungen von der Peripherie aus, ferner setzt sie die Pulsfrequenz herab, verursacht eine Verfärbung des Blutes ins Schwärzliche, ohne dass mikroskopisch eine Veränderung der roten Blutkörperchen hätte nachgewiesen werden können. Setzt die electr. Erregbarkeit herab.

II. Versuche an Warmblütern.

6. Versuch:

2 h. 40′. Einem ziemlich grossen, 1950 gr schweren Kaninchen injicirte ich unter die Haut des Rückens 0,02 der Substanz (0,01 pro Kilo). Unmittelbar nach der Injection ist das Tier

vollkommen munter, ebenso zeigte sich innerhalb zweier Stunden keine Wirkung. Auch am andern Tag befand sich das Tier ganz normal, frisst. Urin ist eiweissfrei. Dasselbe Resultat bekam ich bei einem erneuten Versuch, bei welchem ich 0,04 (0,02 pro Kilo) der Substanz injicirte.

Resultat: 0,02 pro Kilo ist beim Kaninchen wirkungslos.

7. Versuch:

10 h. 45′. Demselben Kaninchen injicirte ich an einem andern Tag 0,1 der Substanz (0,05 pro Kilo) an verschiedenen Stellen des Rückens unter die Haut. Unmittelbar nach der Injection ist das Tier ganz munter.

10 h. 50′. Lässt eine ziemliche Menge Urines, ist etwas aufgeregt.

11 h. Das Tier wird ruhiger.

11 h. 15′. Es scheint schläfrig zu sein, schliesst von Zeit zu Zeit die Augen, springt auf Stoss normal, vorgeworfenes Futter lässt es liegen.

11 h. 45′. Das Tier ist wieder vollständig munter.

12 h. 45′. Derselbe Zustand.

4 h. Erscheint schläfrig. Im Urin kein Eiweiss.

Resultat: 0,05 pro Kilo ruft beim Kaninchen höchstens ganz leichte Betäubung hervor.

8. Versuch.

3 h. 5′. Ich injicirte einem 1550 gr schweren Kaninchen an fünf verschiedenen Stellen unter die Haut des Rückens 0,4 der Substanz (0,26 pro Kilo). Unmittelbar nach der Injection läuft das Tier in eine Ecke und bleibt da sitzen, entleert viel Koth.

3 h. 10′. Starke Zitterbewegungen, vor Allem des Kopfes, Hinterläufe krampfhaft nach vorne ausgestreckt, Respiration beschleunigt.

3 h. 12′. Legt man das Tier auf den Rücken, so bleibt es eine kurze Zeit so liegen, versucht sich wieder aufzurichten, fällt dabei auf die Seite, schlägt heftig mit den Läufen.

3 h. 14′. Das Schlagen mit den Läufen wiederholt sich, starke Opisthotonuslage, Läufe krampfhaft ausgestreckt, Zehen gespreizt.

3 h. 15′. Die Zuckungen sind geringer, heftiges Zähneknirschen, starke Dyspnoë (keuchendes, langsames Athmen).

3 h. 17′. Auf Stossen tritt Schlagen mit den Läufen sehr heftig ein, im Uebrigen derselbe Zustand.

3 h. 18′. Das Tier ist ruhig, starker Opisthotonus, keuchende Respiration, Maul geöffnet, Pupillen verengt, legt man es auf den Rücken, so bleibt es liegen.

3 h. 21′. Derselbe Zustand.

3 h. 24′. Zuckungen des Kopfes und der Extremitäten, heftige, hörbar keuchende Respiration. Bei Berührung heftiges Schlagen mit den Läufen.

3 h. 20′. Das Tier liegt regungslos da mit krampfhaft ausgestreckten Läufen, Athmung ruhiger, Zuckungen der Schnauze.

3 h. 35′. Schlagen mit den Läufen in sehr kurzen Zwischenräumen, auch des Kopfes, der bald gegen die Brust, bald ruckweise nach rückwärts angezogen wird. Pupillen reagiren schwach.

3 h. 45′. Derselbe Zustand.

3 h. 50′. Die Zuckungen des Kopfes und das Schlagen mit den Läufen wird immer heftiger, Augen erscheinen weit herausgetrieben.

3 h. 55′. Die krampfartigen Zuckungen dauern fort, werden sehr heftig, wenn man das Tier in eine andere Lage bringt. Das heftige Schlagen mit den Läufen nimmt allmählich den Character eines Aufrichteversuches an, der jedoch durch Steifigkeit der Glieder, sowie durch atactische Muskelthätigkeit in ein krampfhaftes Schlagen ausartet. Am Schlusse eines derartigen Versuches ist das Tier sehr erschöpft, athmet stürmisch und hörbar, liegt eine Zeit lang ruhig da.

3 h. 60′. Die geschilderten Aufrichteversuche wiederholen sich in bald kürzeren, bald längeren Zwischenräumen.

4 h. 10′. Derselbe Zustand.

4 h. 15′. Das Tier richtet den Kopf aus der seitlichen Lage auf, es gelingt ihm auch den Vorderkörper aufzurichten, die Extremitäten scheinen steif, beim Versuch, sich mit den Vorderläufen weiterzuschleppen, fällt es wieder auf die Seite. Heftiges Schlagen mit den Läufen, heftige Respiration, während des ganzen Aufrichteversuches blieb die hintere Körperhälfte unbeteiligt auf der Seite liegen.

4 h. 20′. Das Tier wiederholt die geschilderten Versuche sehr oft ohne besonderen Erfolg, hintere Körperhälfte ist noch unbeteiligt.

4 h. 25′. Die Versuche sind von immer mehr Erfolg begleitet, es gelingt dem Tier, sich kurze Strecken mit den Vorderläufen weiterzuschleppen, hintere Körperhälfte noch unbeteiligt, Zuckungen sehr gering.

4 h. 35′. Die Aufrichte-Versuche sind soweit gediehen, dass das Thier sich auf die vier Läufe stellen kann, jedoch sind diese völlig steif, so dass es einen komischen Anblick bietet. Beim geringsten Versuch, sich weiter zu bewegen, fällt das Tier um.

4 h. 45′. Das Tier macht die Versuche immer wieder, kann sich kurze Strecken weiterschieben, Extremitäten noch steif. Hat das Tier sich längere Zeit angestrengt, so kehren die Zuckungen ziemlich heftig wieder, lassen aber bald wieder nach.

5 h. Es gelingt dem Tier, sich auf den Steiss zu setzen, hintere Extremitäten sind dabei steif und nach vorne gestreckt, mit den vorderen stemmt sich das Tier, um nicht umzufallen. Starke Zitterbewegungen des Kopfes.

5 h. 10′. Das Tier sitzt in der beschriebenen Stellung da, wirft man es um, so gelingt es ihm, wieder diese Stellung einzunehmen.

5 h. 20′. Derselbe Zustand.

5 h. 35′. Das Tier sitzt, wie beschrieben, noch da.

5 h. 40′. Es gelingt ihm, die Hinterläufe anzuziehen, sodass es ziemlich normal dasitzt, auch fällt es nicht mehr leicht auf Anstossen um, veranlasst man es, sich weiter zu bewegen, so hat es einen hochbeinigen spastischen Gang und fällt nach wenigen Bewegungen um, kann sich aber leicht wieder in die normale sitzende Stellung aufrichten.

5 h. 45′. Sitzt ruhig da, scheint sehr matt, schliesst von Zeit zu Zeit die Augen.

5 h. 50′. Stösst man es an, so läuft es normal, aber noch etwas schwerfällig.

6 h. Das Tier ist sehr matt, sitzt mit geschlossenen Augen da.

6 h. 15′. Derselbe Zustand.

6 h. 30′. Mit Ausnahme der Mattigkeit scheint das Tier sich vollständig erholt zu haben.

Am folgenden Tag ist es ganz munter, gefressen hat es noch nicht. Urin ist ohne Eiweiss.

Resultat: 0,26 der Substanz pro Kilo ruft beim Kaninchen heftige tonische und klonische Krämpfe heror, dieselben sind teilweise reflectorischer Natur, zum grössten Teil aber sind es sicher Intentionskrämpfe, hervorgehend aus den Bestrebungen des Tieres, sich aus der unbequemen Seitenlage aufzurichten. Ausserdem war noch auffallend an dem Versuch die sehr starke Dyspnoë.

9. Versuch:

Da beim vorhergehenden Versuch die Vergiftungserscheinungen zu heftig und zu allgemein waren, um genau beobachten zu können, wiederholte ich am folgenden Tag den Versuch.

11 h. 35′. Ich injicirte demselben Kaninchen wiederum an drei verschiedenen Stellen des Rückens 0,3 der Substanz unter die Haut.

11 h. 43′. Zitterbewegungen des Kopfes.

11 h. 45′. Zitterbewegungen des Kopfes und des übrigen Körpers, Hinterläufe gelähmt, mit den Vorderläufen ausrutschend macht das Tier Fluchtversuche.

11 h. 47′. Das Tier fällt auf die Seite mit meist tonisch gespannter Muskulatur besonders der Hinterläufe, spreizt die Zehen, macht Versuche, sich aufzurichten, fällt dabei um und macht schlagende Bewegungen mit den Läufen. Pupillen eng, Athmung vertieft.

11 h. 50′. Es gelingt dem Tiere schon, sich wieder aufzurichten, der Versuch zu laufen scheitert an der Steifigkeit der Läufe. Hochbeiniger, spastischer Gang.

11 h. 55′. Läuft etwas, noch ungeschickt und spastisch. Legt man es auf die Seite, so bleibt es kurze Zeit liegen, richtet sich aber bald wieder auf.

12 h. Derselbe Zustand, starke Dyspnoë, Ohren blau.

12 h. 2′. Derselbe Zustand. Ich nahm aus einem Ohrgefäss eine Blutprobe und brachte sie unter das Mikroskop, konnte aber, ausser Vertrocknungsvorgängen, an den roten Blutkörperchen nichts Anormales nachweisen.

12 h. 7′. Das Tier sitzt in normaler Stellung da, Zitterbewegungen des Kopfes und Rumpfes.

12 h. 17′. Das Tier läuft, hat den spastischen Gang verloren, ist aber noch ungeschickt, rutscht oft mit den Vorderläufen aus, Zitterbewegungen am ganzen Körper.

12 h. 27′. Derselbe Zustand.

12 h. 27′. Das Tier ist ganz munter, leichte Zitterbewegungen des Kopfes.

12 h. 50′. Derselbe Zustand.

1 h. 15′. Das Tier hat sich erholt, scheint matt.

3 h. 30′. Es befindet sich völlig munter. Während dieses Versuches sehr oft ausgeführte Untersuchungen des Blutes liessen ausser Vertrocknungsvorgängen an den roten Blutkörperchen nie etwas Abnormes constatiren.

Resultat: Dieser Versuch liess deutlich erkennen, dass das krampfhafte Schlagen mit den Läufen auf Intention (Aufrichten wollen) beruhte, ferner war heftiger Tremor und hochbeiniger spastischer Gang vorhanden.

10. Versuch:

Um die Einwirkung des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins auf Respirations- und Herzfrequenz kennen zu lernen, spannte ich ein 1530 gr schweres Kaninchen mit dem Rücken auf ein Brett, jede Erschütterung, sowie jedes Erschrecken des Tieres wurde möglichst vermieden, nachdem sich das Tier einiger Massen beruhigt hatte, stiess ich rasch die Herznadel in das Herz. Nachdem das Tier sich geraume Zeit lang beruhigt hatte, zählte ich abwechselnd Herzschläge und Athmung. Diese Zählungen ergaben im Mittel eine Herzfrequenz von 210 Schlägen pro Minute und eine Athmungsfrequenz von 110 pro Minute. Nachdem ich dies festgestellt hatte, injicirte ich dem Tier 0,04 (0,026 pro Kilo) der Substanz, liess ihm etwas Zeit, sich wieder zu beruhigen und nahm dann die Zählungen wieder auf. Das Resultat zeigt folgende Tabelle.

4 h. 10′. Injection.

4 h. 20′. Athmungsfrequenz 80 in der Minute.

4 h. 25′. Athfr. 80 „ „ „

4 h. 30′. Athfr. 90 „ „ „

4 h. 36′. Athfr. 100 „ „ „

4 h. 43′. Athmungsfrequenz 100 in der Minute.
4 h. 50′. Athfr. 105 „ „ „
4 h. 23′. Herzfrequenz 320 „ „ „
4 h. 27′. Hfr. 310 „ „ „
4 h. 33′. Hfz. 260 „ „ „
4 h. 40′. Hfr. 246 „ „ „
4 h. 46′. Hfr. 210 „ „ „
4 h. 55′. Hfr. 210 „ „ „

Die Zahlen beruhen auf öfter wiederholten Zählungen und sind das Mittel davon.

Resultat: 0,026 der Substanz pro Kilo ruft beim Kaninchen eine Herabsetzung der Athmungsfrequenz und eine Steigerung der Herzthätigkeit hervor, welche allmählich wieder zur Norm zurückkehrten. Nach Verlauf einer Stunde war Athmungs- und Herzfrequenz wieder dieselbe wie vorher.

11. Versuch:

11 h. 55′. Einem 1530 gr schweren Kaninchen führte ich vermittelst Schlundsonde 0,5 der Substanz in Wasser gelöst ein.

12 h. 25′. Nichts bemerkbar, das Tier scheint etwas träge.

12 h. 40′. Ist an der hinteren Körperhälfte etwas gelähmt, legt man es mit derselben auf die Seite, so bleibt es so liegen, Pupillen stark verengt. Diese Erscheinungen dauern nur ganz kurze Zeit.

1 h. Es scheint sich völlig erholt zu haben. Am folgenden Tag tötete ich das Tier und machte die Section, um die Einwirkung von 0,5 der in Wasser gelösten Substanz auf die Magenschleimhaut zu sehen. Dieselbe zeigte sich gänzlich reactionslos. Im Harn ist kein Eiweiss und kein Zucker vorhanden, auf Zusatz von Eisenchlorid färbt er sich rotbraun.

Resultat: Bei Gabe von 0,33 der Substanz pro Kilo per os treten leichte Lähmungserscheinungen auf, örtliche Reizung der Magenschleimhaut war nicht vorhanden.

12. Versuch:

Einem Kaninchen wurde, um die Einwirkung der Substanz auf die Conjunctiva zu erkennen, die Conjunctiva tarsi inferior stark mit der reinen Substanz bepudert; es trat leichte Trübung

der Cornea auf und Hyperämie der Conjunctiva, eine Verschorfung war nicht wahrnehmbar. Am andern Tage zeigte sich das Auge völlig normal.

13. Versuch:

Einem 7 Kilo schweren Hund injicirte ich an verschiedenen Stellen des Rückens 1,2 der Substanz unter die Haut.

3 h. 6′. Injection: Der Hund läuft gleich darauf sehr ängstlich umher, sucht sich zu verkriechen.

3 h. 15′. Er scheint sehr ängstlich zu sein, läuft unruhig umher, zieht den Schwanz ein.

3 h. 17′. Das Laufen geht nicht mehr recht, er ist ungelenk, heftige Würgbewegungen.

3 h. 20′. Heftiges Erbrechen, heiseres, zorniges Bellen, unruhiges Hin- und Herlaufen, die Hinterbeine machen zuckende, ungelenke Bewegungen.

3 h. 21′. Der Hund fährt zornig bellend hin und her (bemerkt sei, dass ich ihn an einer ziemlich langen Schnur angebunden hatte), reichlicher Schaum und Geifer treten ihm vor's Maul, die Bewegungen haben etwas krampfhaftes und atactisches.

3 h. 25′. Zitterbewegungen, das Tier fällt rückwärts auf den Steiss, richtet sich wieder auf, läuft taumelnd umher, sieht sehr ängstlich aus, die Vorderbeine werden zeitweise krampfhaft angezogen.

3 h. 27′. Das Tier fällt auf die Seite, versucht sich vergebens aufzurichten, tonische Krämpfe in den Extremitäten, fortwährende Zitterbewegungen des Kopfes.

3 h. 29′. Spastische Symptome, heftiges Schnauben, das Tier schiebt sich mit den Vorderbeinen umher, wahrscheinlich um sich aufzurichten.

3 h. 40′. Grosse motorische Unruhe, fortwährende Aufrichte-Versuche, im Anschluss daran heftige tonische und klonische Krämpfe, starker Opisthotonus, Augen blutunterlaufen, trüb, starke Dyspnoë, Maul geöffnet.

3 h. 45′. Der Zustand ist noch so ziemlich derselbe, die Aufrichte-Versuche verlieren immer mehr an Energie, Maul geöffnet, Zunge auffallend weiss, mit Geifer bedeckt, Respiration langsam und tief, Augen noch blutunterlaufen und trüb.

3 h. 50'. Macht Aufrichte-Versuche, überschlägt sich dabei nach rückwärts, die hintere Körperhälfte nimmt an den Versuchen nicht teil.

3 h. 55'. Schwacher Opisthotonus, dazwischen Zuckungen und Aufrichte-Versuche.

4 h. 5'. Es gelingt dem Tier, sich so aufzurichten, dass es auf den Bauch zu liegen kommt, Kopf opisthotonisch nach hinten gezogen, Zitterbewegungen, Augen nicht mehr blutunterlaufen, klar.

4 h. 10'. Stemmt sich mit Vorder- und Hinterextremitäten in die Höhe, fällt aber sofort nach rückwärts auf den Steiss. Extremitäten scheinen noch sehr steif zu sein.

4 h. 15'. Die Versuche sind von mehr Erfolg begleitet, es kann der Hund sogar eine kurze Strecke steif und ungelenk laufen, fällt aber bald wieder nach rückwärts auf den Steiss.

4 h. 25'. Fortwährende Wiederholung der Aufrichte- und Laufversuche.

4 h. 35'. Das Aufrichten und Laufen geht immer besser, die Steifigkeit aller Gelenke und Glieder ist noch gross, auch fällt das Tier wiederholt auf den Steiss und sinkt von dieser sitzenden Stellung in die liegende.

4 h. 45'. Derselbe Zustand, schwache Zitterbewegungen.

5 h. Das Tier liegt ruhig da, sieht sehr matt und ängstlich aus, veranlasst man es zu laufen, so läuft es annähernd normal, noch etwas ungelenk.

5 h. 30'. Das Tier liegt ruhig da, ist sehr matt, schläft, lässt man es laufen, so ist nichts Anormales bemerkbar.

Am andern Tag ist das Tier ganz munter, frisst wie gewöhnlich. Sechs Tage nach der Injection bekam das Tier an einer Injectionsstelle einen Abscess.

Resultat: Subcutan in einer Dosis von 0,2 pro Kilo ruft die Substanz beim Hund starke Vergiftungserscheinungen und zwar ziemlich rasch hervor, heftige Zitterbewegungen, Ataxie, Erbrechen, tonische und klonische Krämpfe; vollständig gelähmt waren nur die Hinterextremitäten und diese nur kurze Zeit. Es folgte ein Abscess, doch bleibt es zweifelhaft, ob derselbe durch die Substanz und nicht vielmehr durch zufällige Verunreinigung entstanden ist.

Fassen wir nun kurz das Ergebnis der Versuche am Warmblüter zusammen, so finden wir folgendes: Das salzsauere Phenyldihydrochinazolin ist beim Warmblüter in subcutanen Dosen von 0,02 pro Kilo wirkungslos, in subcutanen Dosen[1]) von 0,05 pro Kilo bewirkt es nur ganz leichte Betäubung, in Dosen von 0,26 pro Kilo rief es heftige Vergiftungserscheinungen hervor, welche jedoch nicht zum Tode führten; dieselben bestehen in tonischen und klonischen Krämpfen und spastischen Symptomen; im Beginne bestand ferner heftiger Tremor, dann vor allem starke Dyspnoë, beim Hund trat auch Erbrechen ein. Die Krämpfe schienen teilweise reflectorischer Art, zum grössten Teil aber Intentionskrämpfe zu sein. In Dosen von 0,026 pro Kilo ruft die Substanz eine Herabsetzung der Athmungsfrequenz und eine Steigerung der Herzthätigkeit hervor. Eine nachweisbare Einwirkung auf die roten Blutkörperchen konnte ich nicht constatiren. In Dosen von 0,33 pro Kilo per os gereicht, treten nur leichte Lähmungserscheinungen auf, die bald vorübergehen; auf die Magenschleimhaut hat es in dieser Dosis ebenfalls keine Einwirkung. Local rief eine Injection nur beim Hund einen Abscess im Unterhautzellgewebe hervor, beim Kaninchen war weder nach subcutaner Einspritzung noch bei Application auf die Schleimhaut eine erhebliche örtliche Veränderung wahrzunehmen.

III. Directe Einwirkung auf Blut.

14. Versuch:

Ich setzte 5 cbcm durch ein Leintuch filtrirten Schweinsblutes, 5 cbcm einer 2 % Lösung von salzsauerem Phenyldihydrochinazolin zu. Unmittelbar nach Vereinigung beider Flüssig-

1) Die Dosen wurden mit Ausnahme des einen Versuches, in dem es besonders erwähnt ist, subcutan verabreicht.

keiten verfärbte sich das Blut, es trat eine milchige Trübung auf, die die Oberfläche bedeckte, das Blut selbst färbte sich dunkelschmutzig rot. Die Untersuchung des Blutes im Spectralapparat ergab einen Streifen in Rot. Unter dem Mikroskop bestand es aus einer Detritus ähnlichen, körnigen Masse.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass directer Zusatz stärkerer Lösungen des Phenyldihydrochinazolins zum Blut das Haemoglobin verändert. Der Streifen, welcher neben den Haemoglobinstreifen im Blute auftrat, entsprach der Lage nach dem des Methaemoglobin. Genauere Bestimmungen wurden nicht gemacht.

IV. Versuche über das Verhalten gegen Mikroorganismen.

15. Versuch:

Ich setzte je 5 cbcm durch ein Leintuch filtrirten Schweinsblutes 0,001, 0,005, 0,01 und 0,02 der Substanz in Lösung zu; sämtliche Proben stellte ich an einem warmen Ort offen auf. Nach acht Tagen ist keine Probe übelriechend, sie sind schwarzrot, die erste und zweite eingetrocknet. Nach vierzehn Tagen ist die 3. und 4. Probe nicht übelriechend, dem Eintrocknen nahe. Von diesen beiden Proben stellte ich Trockenpräparate her, färbte sie mit wässeriger Methylviolettlösung und brachte sie unter das Mikroskop. Bacterien konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Bestimmt fehlten Bacillen.

Resultat: Die Substanz verhindert in 0,2 % und 0,4 % Lösung die Blutfäulnis.

16. Versuch:

Die Versuche machte ich nach der Koch'schen Seidenfädenmethode; dazu benutzte ich den Staphylococcus pyogenes aureus. Ich stellte mir zunächst eine 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % und 0,01 % Lösung her, der Einfachheit halber versah ich die Lösungen mit Nummern, Nr. 1, 2, 3, 4 und 5. In diese Lösungen nun legte ich die vorher präparirten und mit dem Staph. p. aur. imprägnirten Fäden ein und liess sie fünf Minuten lang darinnen liegen. Um später Controle üben zu können, legte ich auch zwei imprägnirte Seidenfäden in aqua dest. und bezeichnete diese mit D.

Nach fünf Minuten langem Liegen nahm ich die Fäden sorgfältig heraus und legte sie auf Nährgelatine. Nr. 1, 2, 3 und D zeigten bereits am folgenden Tag Entwickelung, Nr. 4 und 5 am zweiten. Dieselben Versuche wiederholte ich öfter, ohne ein anderes Resultat zu bekommen.

Resultat: Eine Beeinflussung der Entwickelung des Staphylococcus pyogenes aureus ist in Concentrationen unter 2 % nicht wahrzunehmen.

Aus den letzten beiden Versuchsreihen geht demnach hervor, dass wohl die Fäulnissentwicklung durch selbst schwache Lösungen des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins verzögert wird, dass aber selbst stärkere Concentrationen nicht im Stande sind, pathogene Mikroorganismen zu töten.

V. Versuche am gesunden Menschen.

17. Versuch:

Ich nahm zwei Stunden nach der Mahlzeit 0,02 der Substanz in einem Viertel-Liter Wassers gelöst; das Wasser schmeckt etwas bitter, nicht unangenehm. Eine Einwirkung auf die Herzfrequenz und Temperatur konnte ich nicht constatiren. Im Urin kein Eiweiss. Subjectives Befinden normal.

18. Versuch:

Ich nahm wieder zwei Stunden nach der Mahlzeit 0,04 der Substanz in einem Viertel-Liter Wassers; das Wasser schmeckt schwach bitter, zieht den Mund etwas zusammen, ruft leichte Salivation hervor. Das Resultat war dasselbe, wie beim vorigen Versuch.

19. Versuch:

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,1 der Substanz in einem Viertel-Liter Wassers gelöst; es schmeckt stark bitter, den Mund zusammenziehend, ruft leichte Salivation hervor. Der bittere Geschmack hält sehr lange an. Kein Resultat.

20. Versuch:

Wiederum zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,25 der

Substanz in einem Viertel-Liter Wassers gelöst. Das Wasser schmeckt intensiv bitter, ist kaum hinunterzubringen, ruft ein stark kratzendes Gefühl in Mund und Rachen hervor, auch leichte Übelkeit; nach fünf Minuten subjectives Befinden wieder vollständig normal. Eine Einwirkung auf Temperatur und Puls konnte ich nicht constatiren. Im Urin kein Eiweiss.

21. Versuch:

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,5 der Substanz in Oblate, nachdem ich mich vorher durch den oben geschilderten Kaninchen-Versuch überzeugt hatte, dass diese Dosis auf die Magenschleimhaut keine nachteiligen Folgen hat. Das Resultat war dasselbe wie beim vorigen Versuch, auffallend war ein gegen das Ende des Versuches eintretendes Hungergefühl.

22. Versuch:

Unmittelbar nach der Mahlzeit nahm ich 0,75 der Substanz in Oblate. Eine Beeinflussung des subjectiven Wohlbefindens konnte ich nicht wahrnehmen, dagegen wieder stark auftretenden Hunger. Urin ohne Eiweiss.

23. Versuch:

Wiederum unmittelbar nach der Mahlzeit nahm ich 1,0 der Substanz und trank 1 Liter Wassers nach. Gleich darauf leichtes Ekelgefühl, Unbehagen im Magen, leichte Übelkeit. Die Übelkeit und das Unbehagen dauern an. Nach $^3/_4$ Stunden allmählich stärker werdende Schwindelanfälle, ungefähr vier im Ganzen, darunter einen ziemlich starken, stärkere Rötung des Gesichtes, starkes Hitzegefühl im Kopfe; an der Luft besserten sich die Symptome. Nach 2 Stunden war jegliches Unbehagen verschwunden und ein geradezu belästigendes Hungergefühl zurückgeblieben. Urin eiweissfrei. Am folgenden Tag noch ganz auffallend starker Appetit.

Auf den Befund hin, dass nach Dosen über 0,5 jedesmal ein auffallend starkes Hungergefühl auftrat, veranlasste Herr Prof. Penzoldt Herrn Munter, der gerade über Magenverdauung unter dem Einfluss verschiedener

Medicamente arbeitete, auch die Einwirkung des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins auf die Verdauung von Amylaceen und Fleisch zu untersuchen; Herr Munter war so freundlich, mir seine Versuche zu überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche. Die Versuche sind folgende:

24. Versuch:

Probeversuch über die Dauer der gewöhnlichen Verdauung von 70 gr Weissbrod und 200 cbcm Thee.

9 h. 20′. 70 gr Weissbrod, 200 cbcm Thee.

1 St. 10 h. 20′. Expression: Feste Bestandteile sind in der exprimirten Flüssigkeit diffus verteilt.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: stark (gelbgrün). Pepton: stark. Zucker: stark. Amylaceen: reichlich.

$1^1/_2$ St. 10 h. 50′. Expression: Die Flüssigkeit ist dieselbe.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: deutlich (gelblich). Pepton: schwach. Zucker: rötlicher Niederschlag. Amylaceen: reichlich.

2 St. 11 h. 20′. Expression: Breiige Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: schwächer. Freie HCl: deutlich (geringer). Milchsäure: gelblich-braun. Pepton: deutlich. Zucker: beim Erkalten rötlicher Niederschlag. Amylaceen: stark.

$2^1/_2$ St. 11 h. 50′. Expression: Schleimige Flüssigkeit mit wenigen festen Bestandteilen.

Reactionen:

Congo-Lacmus: gering. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: deutlich. Pepton: schwach. Zucker: schwacher, rötlicher Niederschlag. Amylaceen: stark.

3 St. 12 h. 20′. Ausspülung.

Dauer der gewöhnlichen Magenverdauung von Weissbrod drei Stunden.

25. Versuch:

9 h. 45'. 70 gr Weissbrod, 200 cbcm Thee, 0,25 salzsaueres Phenyldihydrochinazolin in Oblate.

1 St. 10 h. 45'. Expression: Breiige Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: deutlich (gelblich). Pepton: deutlich. Zucker: stark. Amylaceen: stark.

$1^1/_2$ St. 11 h. 15'. Expression: Breiige Flüssigkeit, oben dünn, unten geballte Flockenmassen.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: deutlich. Pepton: stark. Zucker: stark. Amylaceen: stark.

2 St. 11 h. 45'. Expression: wie vorher, Flocken in geringerer Menge.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: schwach (bräunlich). Pepton: deutlich. Zucker: deutlich, aber schwächer. Amylaceen: stark.

$2^1/_4$ St. 12 h. Expression: Schleimige Flüssigkeit mit minimalen Resten fester Bestandteile.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: negativ. Zucker: schwach. Amylaceen: stark.

$2^1/_2$ St. 12 h. 15'. Ausspülung, klare Flüssigkeit.

Dauer der Magenverdauung bei Verabreichung von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins: $2^1/_2$ Stunden.

26. Versuch:

Probeversuch über die Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak.

10 h. 40'. 250 gr Beefsteak.

1 St. 11 h. 40'. Sonde eingeführt, Expression nicht möglich. Sondeninhalt: wenig Flüssigkeit mit grösseren und kleineren Fleischstückchen.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milch-

säure: grünlich-gelb. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Ziemlich viel Fett und Detritus, grössere und kleinere quergestreifte Faserzüge.

$1^1/_2$ St. 12 h. 10'. Sonde eingeführt. Inhalt: zähe, im Übrigen derselbe.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milchsäure: gelblich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, weniger quergestreifte Faserzüge.

2 St. 12 h. 40'. Sonde eingeführt. Inhalt: zäh, rötlich-braun.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milchsäure: gelblich. Pepton: stark. Eiweiss stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

2 St. 40 M. 1 h. 20'. Sonde eingeführt. Inhalt: gleichmässig zähe, rotbraune Masse.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Milchsäure: bräunlich. Mikroskopischer Befund: Abnahme der Querstreifung.

3 St. 1 h. 40'. Sonde eingeführt. Inhalt: Unverändert.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Milchsäure: bräunlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^1/_4$ St. 1 h. 55'. Sonde eingeführt. Inhalt: Schleimige Flüssigkeit mit rötlich-braunen, geballten Massen.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Pepton: deutlich. Eiweiss: deutlich. Milchsäure: bräunlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^1/_2$ St. 2 h. 10'. Sonde eingeführt. Inhalt nicht wesentlich verschieden.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Pepton: deutlich. Eiweiss: schwach. Milchsäure: wie vorher. Mikrosko-

pischer Befund: Meist Fett und Detritus, hie und da Abnahme der Querstreifung.

$3^3/_4$ St. 2 h. 25'. Expression: Schleimige Flüssigkeit, im Übrigen nicht wesentlich verschieden.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Pepton: schwach. Eiweiss: schwach. Milchsäure: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

4 St. 2 h. 40'. Expression: Abnahme der festen Bestandteile.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Pepton: sehr schwach. Eiweiss: sehr schwach. Milchsäure: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$4^1/_4$ St. 2 h. 55'. Expression: Nicht wesentlich verschieden.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Pepton: sehr schwach. Eiweiss: sehr schwach. Milchsäure: negativ. Mikroskopischer Befund: Spuren von Querstreifung, sonst Fett und Detritus.

$4^1/_2$ St. 3 h. 10'. Ausspülung.

Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak: $4^1/_2$ Stunden.

27. Versuch:

Über die Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak bei Verabreichung von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins.

11 h. 50'. 250 gr Beefsteak, 0,25 gr der Substanz in Oblate.

1 St. 12 h. 50'. Sonde eingeführt, Expression nicht möglich. Sondeninhalt: Wenig Flüssigkeit, hauptsächlich grössere und kleinere Fleischstückchen.

Reactionen:

Congo: negativ. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: grünlichgelb. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, grössere und kleinere quergestreifte Fasern.

$1^1/_2$ St. 1 h. 20'. Sonde eingeführt. Inhalt: Zähe, sonst wie vorher.

Reactionen:

Congo: negativ. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: grünlichgelb. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, sonst unverändert.

2 St. 1 h. 50′. Expression: Zähe Masse mit einzelnen Fetttropfen.

Reactionen:

Congo: negativ. Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milchsäure: gelblich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Abnahme der quergestreiften Fasern.

$2^1/_2$ St. 2 h. 20′. Expression: Doppeltschichtige Masse, oben rotbraune Flüssigkeit, unten geballte Massen.

Reactionen:

Congo: schwach. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: bräunlichgelb. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

3 St. 2 h. 50′. Expression: Abnahme der festen Bestandteile.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: schwach. Pepton: deutlich. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Meist Fett und Detritus, Andeutung quergestreifter Fasern.

$3^1/_2$ St. 3 h. 20′. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: schwach. Pepton: schwach. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Fast nur Fett und Detritus, hie und da Fasern mit Andeutung von Querstreifung.

4 St. 3 h. 50′. Expression nicht möglich. Sondeninhalt: Schleimige Flüssigkeit mit wenig Speiseresten.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: negativ. Pepton: schwach. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$4^1/_4$ St. 4 h. 5′. Etwas Flüssigkeit exprimirt mit wenigen Speisetrümmern.

$4^1/_2$ St. 4 h. 20′. Ausspülung.

Dauer nach 0,25 Phenyldihydrochinazolin $4^1/_2$ Stunden.

28. Versuch:

Es ist derselbe, wie der vorhergegangene, nur wurde anstatt 0,25 0,5 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins gegeben.

11 h. 15'. 250 gr Beefsteak, 0,5 der Substanz in Oblate.

1 St. 12 h. 15'. Sonde eingeführt. Expression unmöglich. Sondeninhalt: Etwas Flüssigkeit mit grösseren oder kleineren Fleischstückchen.

Reactionen:

Congo: sehr schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: stark (gelblich). Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Fett, Detritus, grössere und kleinere quergestreifte Faserzüge.

$1^1/_2$ St. 12 h. 45'. Sonde eingeführt. Inhalt: Zäher, rötlichbrauner Brei.

Reactionen:

Congo: schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: sehr schwach. Milchsäure: dunkelgelb (deutlich). Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, Abnahme der Querstreifung.

2 St. 1 h. 15'. Sonde eingeführt. Inhalt: Zähflüssige Masse mit rötlich-braunen Fleischmengen.

Reactionen:

Congo: deutlich. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: schwach (bräunlichgelb). Pepton: deutlich. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$2^1/_2$ St. 1 h. 45'. Expression: Zähe mit braunen Flockenmassen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Fett und Detritus, hie und da Andeutung von Querstreifung.

3 St. 2 h. 15'. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^1/_2$ St. 2 h. 45'. Expression: Schleim mit wenig Speiseresten.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: negativ. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^3/_4$ St. 3 h. Sonde eingeführt. Expression unmöglich. Sondeninhalt: Minimale Speisetrümmer.

Reactionen:

Congo: schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: schwach. Milchsäure: negativ. Pepton: negativ. Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

4 St. 3 h. 15'. Ausspülung. Starkes Hungergefühl.

Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak nach 0,5: 4 Stunden.

Betrachten wir nun das Resultat dieser Versuchsreihe, so finden wir, dass die gewöhnliche Magenverdauung von 70 gr Weissbrod und 200 cbcm Thee drei Stunden dauerte; bei Verabreichung von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins finden wir nur eine Dauer von $2^1/_2$ Stunden, somit eine Beschleunigung von einer halben Stunde, ferner nimmt beim Probeversuch nach zwei Stunden die freie Salzsäure merklich ab, während beim zweiten Versuch die freie Salzsäure bis zum Schluss reichlich vorhanden war. Deutlicher noch lässt sich die Beschleunigung in der Wirkung des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins auf die Magenverdauung bei den Versuchen über die Magenverdauung von Fleisch erkennen. Der Versuch über die Dauer der gewöhnlichen Magenverdauung von 250 gr Beefsteak ergab eine solche von $4^1/_2$ Stunden, bei Gabe von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins trat noch keine Beschleunigung ein, auch im Verhalten der Salzsäure war keine Veränderung zu constatiren, dagegen bei Verabreichung einer Dosis von 0,5 trat eine Beschleunigung um eine halbe Stunde ein, die freie Salzsäure trat

schon nach $1^1/_2$ Stunden, anfangs allerdings noch schwach auf, während sie beim Probeversuch erst nach $2^1/_2$ Stunden auftrat. Ich habe nun die Verdauungsversuche an mir wiederholt und zwar zuerst mit Amylaceen und darnach mit Fleisch, indem ich vorher ebenfalls Probeversuche über die gewöhnliche Dauer der Magenverdauung vorausschickte und dann erst die Versuche anstellte über die Dauer bei Einnahme einer Dosis von je 0,25 und je 0,5 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins. Die Versuche sind im folgenden geschildert.

29. Versuch.

Probeversuch über die Dauer der gewöhnlichen Magenverdauung von 70 gr Weissbrod und 200 cbcm Thee.

9 h. 20′. 70 gr Weissbrod, 200 cbcm Thee.

1 St. 10 h. 20′. Expression: Breiige Flüssigkeit mit zahlreichen festen Bestandteilen.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: sehr schwach. Pepton: deutlich. Zucker: stark. Eiweiss: schwach. Amylaceen: stark.

$1^1/_2$ St. 10 h. 50′. Expression: Trübe Flüssigkeit mit einzelnen Flocken und wenig Schleim.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: deutlich. Pepton: schwach. Zucker: stark. Eiweiss: schwach. Amylaceen: stark.

$1^3/_4$ St. 11 h. 5′. Expression: Trübe Flüssigkeit mit Flocken durchsetzt.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: sehr schwach. Pepton: negativ. Eiweiss: negativ. Amylaceen: stark. Zucker: negativ.

2 St. 11 h. 20′. Expression: Trübe, schleimige Flüssigkeit mit spärlichen Flocken.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: sehr schwach. Pepton: negativ. Eiweiss: negativ. Zucker: negativ. Amylaceen: stark.

$2^1/_4$ St. 11 h. 35'. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Amylaceen: stark. Alles andere negativ.

$2^1/_2$ St. 11 h. 55'. Ausspülung ergibt klare Flüssigkeit.

Dauer des Versuches $2^1/_2$ Stunden.

30. Versuch:

Derselbe Versuch bei Einnahme einer Dosis von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins.

10 h. 35'. 70 gr Weissbrod, 200 cbcm Thee.

1 St. 11 h. 35'. Expression: Trübe mit dichten Flockenmassen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: sehr schwach. Zucker: stark. Amylaceen: stark.

$1^1/_2$ St. 12 h. 5'. Expression: Trübe mit Flocken durchsetzte, stark nach der Substanz schmeckende Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: sehr schwach. Zucker: stark. Amylaceen: stark.

$1^3/_4$ St. 12 h. 20'. Expression: Sehr schwierig, ergibt schleimige Flüssigkeit mit minimalen Resten fester Bestandteile.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Amylaceen: stark. Alles andere negativ.

2 St. 12 h. 35'. Ausspülung ergibt klare Flüssigkeit.

Dauer der Verdauung 2 Stunden.

Resultat: Nach 0,25 Beschleunigung der Magenverdauung von 70 gr Weissbrod und 200 cbcm Thee um eine halbe Stunde.

31. Versuch:

Derselbe Versuch bei Einnahme von 0,5 der Substanz.

11 h. 10'. 70 gr Weissbrod, 200 cbcm Thee.

1 St. 12 h. 10'. Expression: Trübe, bräunliche, mit Flocken durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: deutlich. Zucker: stark. Amylaceen: stark.

$1^1/_4$ St. 12 h. 25'. Expression: Trübe, schleimige Flüssigkeit mit spärlichen Flocken.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: schwach. Zucker: schwach. Amylaceen: stark.

$1^1/_2$ St. 12 h. 40'. Expression: Schleimige Flüssigkeit mit spärlichen Speiseresten.

Reactionen:

Congo: stark. Lacmus: stark. Amylaceen: stark. Alles andere negativ.

$1^3/_4$ St. 12 h. 55'. Expression: Schleim, keine Amylaceen. Ausspülung.

Dauer der Verdauung 1 Stunde und 45 Minuten.

Resultat: Beschleunigung der Verdauung um 45 Minuten.

32. Versuch:

Probeversuch über die Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak.

10 h. 30'. 250 gr Beefsteak.

1 St. 11 h. 30'. Expression nicht möglich. Sondeninhalt: Etwas Flüssigkeit mit rötlichen, bröcklichen Massen.

Reactionen:

Congo: negativ. Lacmus: äusserst schwach. Freie HCl: negativ. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, zahlreiche grössere und kleinere quergestreifte Faserzüge.

$1^1/_2$ St. 12 h. Sondeninhalt: Breiige bröckliche Masse mit wenig Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo: schwach. Lacmus: schwach. Freie HCl: negativ. Milchsäure: schwach. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

2 St. 12 h. 30'. Sondeninhalt: Zähe, schleimige, rötlichbraune Masse.

Reactionen:

Congo-Lacmus: schwach. Freie HCl: negativ. Milchsäure: stärker. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$2^1/_2$ St. 1 h. Sondeninhalt: Gleichmässig zähe, rotbraune Masse.

Reactionen:

Congo: schwach. Lacmus: stärker. Freie HCl: negativ. Milchsäure: deutlich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

3 St. 1 h. 30'. Sondeninhalt: Rötliche, mit gröberen und feineren rötlichen Massen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: sehr schwach. Milchsäure: schwach. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Fett, Detritus, Abnahme der Querstreifung, spärliche Fettsäurekrystalle.

$3^1/_2$ St. 2 h. Expression möglich: Schleimige, mit rötlichen, geballten Massen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: schwächer. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

4 St. 2 h. 30'. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: schwächer. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: schwach. Mikroskopischer Befund: Spärlich Fett und Detritus, Abnahme der quergestreiften Fasern.

$4^1/_4$ St. 2 h 45′. Expression: Schleimige, mit rötlichen, flockigen Massen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: schwächer. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: sehr schwach. Mikroskopischer Befund: Fett, Detritus, hie und da quergestreifte Fasern.

$4^1/_2$ St. 3 h. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: sehr schwach. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$4^3/_4$ St. 3 h. 15′. Expression: Wie vorher, Flocken spärlicher.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: deutlich. Milchsäure: negativ. Pepton: deutlich. Eiweiss: sehr schwach. Mikroskopischer Befund: Detritus, Fett, hie und da Andeutung von quergestreiften Fasern.

5 St. 3 h. 30′. Ausspülung ergibt klare Flüssigkeit.

Dauer: *fünf Stunden.*

33. Versuch:

Ich wiederholte den Versuch, nahm aber gleichzeitig 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins.

10 h. 45′. 250 gr Beefsteak, 0,25 der Substanz.

1 St. 11 h. 45′. Expression nicht möglich. Sondeninhalt: rötlich-braune dickbreiige Masse.

Reactionen:

Congo: sehr schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: deutlich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Fett und Detritus, grössere und kleinere quergestreifte Muskelfasern.

$1^1/_2$ St. 12 h. 15′. Sondeninhalt: Unverändert.

Reactionen:

Congo: sehr schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: deutlich. Pepton: stark. Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Fett und Detritus, zahlreiche quergestreifte Muskelfasern.

2 St. 12 h. 45′. Expression: Dicker, rötlicher Brei.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milchsäure: schwach. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Fett, Detritus, zahlreiche quergestreifte Fasern, Abnahme der Querstreifung.

$2^1/_2$ St. 1 h. 15′. Expression: Dünnbreiige, rötliche mit Schleim durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: negativ. Milchsäure: negativ. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

3 St. 1 h. 45′. Expression: Rötliche, mit Flocken und Schleim durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: sehr schwach. Pepton: stark. Eiweiss: schwächer. Mikroskopischer Befund: Fast nur Fett und Detritus. Abnahme der quergestreiften Fasern.

$3^1/_4$ St. 2 h. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^1/_2$ St. 2 h. 15′. Expression: Schleimige, mit spärlichen rötlichen Flocken durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Fett und Detritus, spärliche quergestreifte Fasern.

$3^3/_4$ St. 2 h. 30′. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: äusserst schwach. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

4 St. 2 h. 45′. Expression: Schleimige, mit spärlichen rötlichen Flocken durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton: schwächer. Eiweiss: sehr schwach. Mikroskopischer Befund: Unverändert, Abnahme der Querstreifung.

4 St. 22 M. 3 h. 7'. Ausspülung ergibt klare Flüssigkeit. Dauer der Verdauung: 4 St. 22 M.

Resultat: Beschleunigung der Magenverdauung von 250 gr Beefsteak um 38 Minuten.

34. Versuch:

Versuch über die Magenverdauung von 250 gr Beefsteak bei Einnahme von 0,5 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins.

10 h. 40'. 250 gr Beefsteak, 0,5 der Substanz.

1 St. 11 h. 40'. Expression nicht möglich. Sondeninhalt: Wenig Flüssigkeit mit dicken bröckelichen Fleischmassen.

Reactionen:

Congo: sehr schwach. Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: negativ. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Fett und Detritus, Massen von quergestreiften Muskelfasern.

$1^1/_2$ St. 12 h. 10'. Sondeninhalt: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: negativ. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

2 St. 12 h. 40'. Expression möglich. Rötlich-braune, dickbreiige Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: deutlich. Freie HCl: negativ. Milchsäure: sehr schwach. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, zahlreiche Fettsäure-Krystalle und quergestreifte Muskelfasern, jedoch Abnahme der Querstreifung bemerkbar.

$2^1/_2$ St. 1 h. 10'. Expression: Rötlichbraune, schleimige, dünnbreiige Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: deut-

lich. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Viel Fett und Detritus, Abnahme der quergestreiften Faserzüge.

3 St. 1 h. 40′. Expression: Schleimige, dünnbreiige mit rötlichen Flocken durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: sehr stark. Milchsäure: deutlich. Pepton-Eiweiss: stark. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^1/_4$ St. 1 h. 55′. Expression: Fleischfarbene, dünne, schleimige Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: sehr stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: schwach. Mikroskopischer Befund: Fett, Detritus, spärliche quergestreifte Faserzüge.

$3^1/_2$ St. 2 h. 10′. Expression: Unverändert.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: sehr stark. Milchsäure: negativ. Pepton: stark. Eiweiss: deutlich. Mikroskopischer Befund: Unverändert.

$3^3/_4$ St. 2 h. 25′. Expression: Schleimige mit spärlichen, rötlichen Flöckchen durchsetzte Flüssigkeit.

Reactionen:

Congo-Lacmus: stark. Freie HCl: stark. Milchsäure: negativ. Pepton-Eiweiss: negativ. Mikroskopischer Befund: Detritus, wenig Fett, keine quergestreiften Fasern sichtbar.

4 St. 2 h. 40′. Ausspülung ergibt klare Flüssigkeit. Dauer der Verdauung 4 Stunden.

Resultat: 0,5 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins beschleunigt die Magenverdauung von 250 gr Beefsteak um eine volle Stunde.

Das Resultat nun meiner sechs Versuche über die Magenverdauung ist kurz folgendes. Die Dauer meiner Magenverdauung von Amylaceen betrug beim Probeversuch $2^1/_2$ Stunden; bei Einnahme einer Dosis von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins erfuhr sie eine Beschleunigung von $^1/_2$ Stunde; bei Einnahme von 0,5 derselben Substanz eine solche von 45 Minuten. Der Probe-

versuch über die Dauer meiner Magenverdauung von Fleisch ergab eine Dauer von fünf Stunden, die freie Salzsäure trat erst nach drei Stunden und da nur sehr schwach auf, bei Einnahme einer Dosis von 0,25 salzsaueren Phenyldihydrochinazolins trat eine Beschleunigung von 38 Minuten ein. Die freie Salzsäure trat zwar auch erst nach drei Stunden auf, aber im Gegensatz zum vorigen Versuch gleich sehr stark; bei Einnahme von 0,5 derselben Substanz nun trat eine Beschleunigung von einer vollen Stunde ein, und die freie Salzsäure erschien schon nach $2^1/_2$ Stunden sogleich sehr reichlich. Bemerkt sei hier noch, dass zwischen jedem Versuch eine Zwischenzeit von acht Tagen liegt, damit man die Beschleunigung nicht etwa auf Rechnung der häufigen Magenausspülungen schreiben könnte. Meine Versuche nun bestätigen nicht nur die Befunde von Herrn Munter, sondern sie zeigen die beschleunigende Einwirkung des salzsaueren Phenyldihydrochinazolins auf die Magenverdauung in noch viel eclatanterer Weise.

Hiemit nun sind meine Versuche mit dem salzsaueren Phenyldihydrochinazolin zu Ende, ich will nur noch kurz anfügen, in welchen Fällen man die Substanz als Therapeuticum verwenden könnte; nämlich bei all' denjenigen Störungen der Magenverdauung, welche mit Appetitlosigkeit einhergehen, ferner bei träger, abnorm lang dauernder Verdauung, vorausgesetzt, dass die Magenschleimhaut völlig intact ist; in allen Fällen, wo dies nicht sicher anzunehmen ist, kann die Substanz ihrer stark reizenden Eigenschaften wegen nur mit Vorsicht Verwendung finden. Das Weitere natürlich muss durch Versuche am Krankenbett festgestellt werden.

Salzsaueres Tolyldihydrochinazolin.

Die Substanz besteht aus weissen resp. blassgelben flachen Nadeln, ist in Wasser leicht löslich, sie reizt die Nasenschleimhaut sehr heftig, auf die Zunge gebracht, ruft sie lang andauerndes brennendes Gefühl hervor.

I. Froschversuche.

1. Versuch:

3 h. 10′. Ich injicirte einem grossen 35 gr schweren Frosch 0,02 der Substanz unter die Haut des rechten Schenkels. Unmittelbar nach der Injection ist das Tier aufgeregt, hüpft viel umher.

3 h. 13′. Beim Springen ist das rechte Bein ungelenk, schleppt etwas nach, der Frosch springt ängstlich gegen die Glasglocke.

3 h. 15′. Das rechte Bein hängt nach, ist sehr steif, erscheint gefühllos; legt man den Frosch auf den Rücken, so richtet er sich prompt auf.

3 h. 20′. Legt man den Frosch auf den Rücken, so macht er Versuche, sich aufzurichten, die jedoch nicht mehr gelingen. Das rechte Bein ist sehr steif, das linke zieht er auf Kneipen an.

3 h. 28′. Macht schwache Versuche sich aufzurichten, bleibt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Rücken liegen, zieht jedoch das linke Bein auf Kneipen an. An den Blutkörperchen ist nichts Anormales zu constatiren.

3 h. 25′. Liegt vergiftet auf dem Rücken, reagirt bei längerem Kneipen des linken Beines schwach.

3 h. 45′. Reagirt auf nichts mehr, macht noch Athembewegungen.

3 h. 50′. Section: Bei Bloslegung des Herzens pulsirt dasselbe mässig langsam aber noch kräftig, die Farbe des Herzens in der Diastole schwärzlich-violett.

4 h. Herzcontractionen noch dieselben. Der Schenkel ist stark angeschwollen, die Haut erscheint prall gespannt, spaltet

man die Haut, so entleert sich eine beträchtliche Menge einer graulichen, später mit wenig Blut untermischten Flüssigkeit, ein bischen von dieser Flüssigkeit unter das Mikroskop gebracht, zeigt spärliche rote Blutkörperchen und eine Menge nadelförmiger und prismatischer Krystalle. Bei starker electrischer Reizung des nervus ischiadicus werden schwache Zuckungen ausgelöst, bei Zerstörung des Rückenmarkes treten ziemlich starke Zuckungen auf. Leber schwarz-violett.

Resultat: Die Substanz wirkt langsamer als die vorige, ein grosser Teil schien gar nicht aufgenommen, sondern in der im Unterhautzellgewebe befindlichen Lymphe ausgefallen zu sein, die motorische Lähmung ist nicht so bedeutend wie beim vorigen.

2. Versuch:

2 h. 38′. Ich injicirte einem grossen 50 gr schweren Frosch 0,005 der Substanz unter die Haut des rechten Beines. Springt unmittelbar nach der Injection, lässt jedoch bereits das rechte Bein etwas nachhängen.

2 h. 42′. Legt man ihn auf den Rücken, so bleibt er liegen, auf Kneipen in das rechte Bein reagirt er nicht mehr.

2 h. 45′. Liegt auf dem Rücken, linker Schenkel wird prompt angezogen, rechter krampfhaft ausgestreckt, es kostet einige Anstrengung, ihn zu biegen.

2 h. 50′. Liegt auf dem Rücken, macht hie und da Versuche, sich aufzurichten, rechte Extremität immer noch krampfhaft ausgestreckt.

2 h. 55′. Zustand unverändert.

2 h. 58′. Schwacher Versuch sich aufzurichten.

3 h. 5′. Schwache spontane Bewegungen der Extremitäten.

3 h. 10′. Zustand unverändert.

3 h. 30′. Der Frosch liegt auf dem Bauch da, reagirt auf mechanische Reize sehr lebhaft, scheint wie betäubt.

4 h. Zustand unverändert.

Ich bewahrte nun den Frosch auf einem feuchten Lappen unter einer Glasglocke bis zum andern Tag auf; da hatte er sich vollständig erholt.

Resultat: Die Substanz scheint beim Frosch etwas weniger giftig zu wirken, als die vorige. Eine Dosis von 0,005 machte zwar

starke Vergiftungserscheinungen, jedoch erholte sich der Frosch wieder. Auffallend ist, dass neben der allgemeinen Betäubung die injicirte Extremität krampfartig ausgestreckt und gefühllos war, während alle anderen Extremitäten auf Kneipen reagirten.

3. Versuch:

3 h. 20′. Ich injicirte einem kleinen 26 gr schweren Frosch 0,01 der Substanz in den linken Bauchlymphsack, nachdem ich vorher die rechte arteria iliaca unterbunden hatte. Unmittelbar nach der Injection springt der Frosch sehr lebhaft.

3 h. 24′. Fällt beim Springen auf den Rücken, bleibt liegen, die rechte Hinterextremität ausgestreckt.

3 h. 26′. Der Frosch liegt gänzlich gelähmt auf dem Rücken, reagirt auf die gröbsten Reize nicht mehr, macht schwache Athembewegungen.

3 h. 30′. Section: Das Herz ist schwärzlich, contrahirt sich schwach und langsam. Die electrische Reizung des rechten ischiadicus durch einen ganz schwachen Inductionsstrom ruft schon Zuckungen hervor, während beim linken sehr starke Ströme dazu nötig sind, schwache sind wirkungslos, Leber schwärzlich.

Resultat: Verfärbung des Blutes, starke motorische Lähmungen und zwar scheinen sie peripherer Natur zu sein, da der Nerv des Beines, dessen Arterie unterbunden war, noch durch sehr schwache Ströme, die auf der anderen Seite wirkungslos waren, erregbar war.

4. Versuch:

2 h. 49′. Ich injicirte einem kleinen 29 gr schweren Frosch 0,02 der Substanz unter die Haut des linken Schenkels. Er springt einige Male normal, fällt dann auf den Rücken, bleibt liegen, das linke Bein ist ausgestreckt und steif, auf mechanische Reize reagirt er nicht mehr.

3 h. 5′. Nachdem die Giftwirkung ihren Höhepunkt erreicht zu haben schien, wollte ich aus einem kleineren Gefäss des Unterschenkels eine Blutprobe nehmen, dieses zeigte sich jedoch schwarz verfärbt, und beim Durchschneiden floss kein Blut heraus. Ich suchte nun die arteria cruralis auf, diese zeigte sich ebenfalls schwärzlich verfärbt und stark verdünnt, beim Durchschneiden

floss nur sehr spärlich Blut heraus mit schwärzlichen krümeligen Massen durchsetzt.

3 h. 25′. Section: Das Herz contrahirt sich sehr langsam und schwach, ist schwärzlich violett verfärbt, zeigt schwärzliche Pünktchen, Leber schwärzlich, Muskulatur blass. Der nervus ischiadicus dexter reagirt auf schwache Ströme, der nervus ischiadicus sinister erst auf starke. Eine Blutprobe aus dem Herzen auf den Objectträger gebracht zeigt normale Blutkörperchen.

Resultat: Motorische Lähmung, Veränderung der Blutfarbe.

Das Ergebnis der Froschversuche ist kurz folgendes. Die Substanz scheint nicht ganz so giftig zu sein wie die vorige, sie wirkt langsamer, und ein ziemlich stark vergifteter Frosch erholte sich vollständig wieder, während bei der vorigen Substanz das Gegenteil der Fall war. Sie ruft motorische Lähmungen hervor und zwar ebenfalls peripher beginnende. Ferner hat die Substanz eine Verfärbung des Herzens, der Leber und der Gefässe zur Folge.

II. Versuche an Warmblütern.

5. Versuch:

3 h. 30′. Einem grossen 2250 gr schweren weissen Kaninchen injicirte ich 0,08 der Substanz (0,033 pro Kilo) unter die Haut des Rückens. Unmittelbar nach der Injection ist das Tier etwas unruhig, bald jedoch sitzt es ganz ruhig da.

3 h. 35′. Sitzt ruhig mit geschlossenen Augen da, ebenso während der ganzen Folgezeit; ausser einiger Schläfrigkeit konnte ich keine Einwirkung erkennen.

Resultat: 0,033 der Substanz pro Kilo ruft nur leichte Trägheit und Schläfrigkeit hervor.

6. Versuch:

3 h. 9′. Demselben Kaninchen injicirte ich Tags darauf 0,12 der Substanz, also 0,053 pro Kilo, unter die Haut des Rückens. Ausser allgemeiner Mattigkeit und ganz leichten

Zitterbewegungen des Kopfes konnte ich keine Einwirkung constatiren.

Resultat: 0,053 der Substanz pro Kilo ruft leichte Betäubung und schwache Zitterbewegungen hervor.

7. Versuch:

3 h. 25'. Ich injicirte einem mageren 1330 gr schweren Kaninchen 0,08 der Substanz unter die Haut des Rückens, also 0,06 pro Kilo. Unmittelbar nach der Injection lässt das Kaninchen eine grosse Menge Urin, scheint sehr aufgeregt und unruhig.

3 h. 27'. Ungelenkigkeit der Hinterläufe, leichte dyspnoische Athmung.

3 h. 31'. Zitterbewegungen des Kopfes.

3 h. 33'. Hinterläufe krampfhaft ausgestreckt, ebenso Vorderläufe, Zehen gespreizt, starker Opisthotonus. Hie und da, aber sehr selten, Schlagen mit den Läufen, wahrscheinlich Aufrichteversuche.

3 h. 38'. Der Zustand ist derselbe, nur der Kopf ist nicht mehr so stark nach rückwärts gezogen, das Tier macht einen schwer kranken Eindruck.

3 h. 42'. Zustand unverändert.

3 h. 45'. Auf Anstossen macht das Tier einen Aufrichteversuch, fällt jedoch gleich wieder auf die Seite, Zehen und Läufe sind krampfhaft gestreckt dabei. Ziemlich starke Dyspnoë.

3 h. 51'. Erneuerung des Versuches, das Tier fällt dabei wieder auf die Seite.

3 h. 57'. Liegt auf der Seite, athmet ganz schwach und langsam.

4 h. Hebt etwas den Kopf, da treten sofort heftige Zitterbewegungen ein, so dass es ihn sofort wieder fallen lässt.

4 h. 4'. Es gelingt dem Tier sich aufzurichten, heftige Zitterbewegungen, es fällt gleich wieder auf die Seite.

4 h. 15'. Die Zitterbewegungen haben sehr nachgelassen, es gelingt dem Tiere, sich aufrecht zu halten, Vorder- und Hinterläufe steif, Zehen gespreizt.

4 h. 25'. Veranlasst man das Tier zu laufen, so hat es hochbeinigen, spastischen Gang und fällt auf die Seite.

4 h. 30′. Das Tier sitzt ruhig da, ab und zu Zitterbewegungen des Kopfes, es macht einen kranken Eindruck.

4 h. 40′. Das Tier sitzt ruhig da, selten Zitterbewegungen des Kopfes.

5 h. Zustand derselbe.

5 h. 30′. Das Tier hat sich vollständig erholt, scheint sehr matt zu sein.

Resultat: Die Substanz ähnelt in den Erscheinungen, die sie hervorruft, sehr der vorigen. Wir haben auch hier motorische Störungen, heftige klonische und tonische Krämpfe, wahrscheinlich auch Intensionskrämpfe, und Dyspnoë.

8. Versuch:

3 h. 20′. Ich injicirte einem weissen 2250 gr schweren Kaninchen eine Dosis von 0,5 der Substanz (0,2 pro Kilo) unter die Haut des Rückens, ich nahm diese grosse Dosis deshalb, um sehr starke Vergiftungserscheinungen hervorzurufen und dann die Einwirkung auf die roten Blutkörperchen zu beobachten. Unmittelbar nach der Injection ist das Tier sehr unruhig.

3 h. 23′. Zitterbewegungen, die Läufe werden krampfhaft ausgestreckt, Kopf stark nach rückwärts gezogen, Zehen gespreizt, Ohren cyanotisch, starke Dyspnoë, deutlicher Nystagmus, Pupillen sehr weit.

3 h. 30′. Derselbe Zustand, Ohrgefässe enorm erweitert. Ohren heiss und blau, Pupillen stark verengert, Nystagmus hat nachgelassen.

3 h. 37′. Das Tier liegt in Opisthotonus da, athmet langsam und schwach, Knirschen der Zähne, Augen halb geschlossen. Nun nahm ich eine Blutprobe und legte sie möglichst rasch auf den Objectträger in einen Tropfen einer Flüssigkeit, die aus Mucilag. gumm. arabic. 1,25 Natr. sulfuric. 2,5 aqu. dest. 50,0 bestand; in dieser Flüssigkeit hielten sich die roten Blutkörperchen zwei Minuten nahezu völlig unverändert. Eine Veränderung an den Blutkörperchen konnte ich trotz häufiger Wiederholung der Untersuchungen nicht finden.

3 h. 55′. Das Tier liegt gänzlich schlaff da, athmet kaum sichtbar, Augen halb geschlossen, Extremitäten kühl, beim Be-

rühren bewegt es hie und da ein Glied. Ohrgefässe nicht mehr erweitert.

4 h. 5′. Zustand unverändert.

4 h. 8′. Ganz schwaches Zucken mit den Läufen, Athmung kaum noch sichtbar.

4 h. 20′. Schlagen mit den Extremitäten, von Zeit zu Zeit hebt das Tier den Kopf, der jedoch gleich wieder zu Boden fällt.

4 h. 23′. Heftiges Schlagen mit den Läufen, Zehen gespreizt, das Tier hebt den Oberkörper, fällt dabei von einer Seite zur andern, Augen halb geschlossen, Athmung sehr schwach.

4 h. 27′. Äusserst heftige krampfartige Bewegungen des ganzen Körpers, das Tier kugelt förmlich von einer Seite zur andern. Athmung etwas kräftiger, es fühlt sich kalt an.

4 h. 35′. Die krampfhaften Bewegungen dauern fort, Athmung wieder sehr schwach.

4 h. 55′. Zustand unverändert.

5 h. 10′. Die heftigen Bewegungen lassen sich jetzt ganz gut als Aufrichteversuche erkennen, die jedoch völlig missglücken, die Hinterläufe nehmen daran fast gar nicht teil, sie erscheinen noch völlig gelähmt.

5 h. 15′. Die Aufrichteversuche sind von mehr Erfolg begleitet, das Tier kann sich soweit aufbringen, dass es auf den 4 Extremitäten sitzt, es treten jedoch heftige Zitterbewegungen ein und es fällt wieder auf die Seite.

5 h. 30′. Das Tier sitzt sehr mühsam da, Zitterbewegungen, veranlasst man es zu laufen, so hat es hochbeinigen spastischen Gang.

5 h. 40′. Sitzt sehr ermattet da, leichte Zitterbewegungen, spastischen Gang.

6 h. Das Tier sitzt mit geschlossenen Augen da, scheint sehr matt, im Übrigen hat es sich wieder erholt.

Blut konnte ich trotz der starken Erweiterung der Ohrgefässe und trotz des reichlichen Ausfliessens bei der Eröffnung nicht auffangen, um es spectroskopisch zu untersuchen, da es ganz auffallend schnell gerann.

Resultat: Wir haben äusserst heftige und rasch auftretende Vergiftungserscheinungen, heftige Zitterbewegungen, tonische und

klonische Krämpfe, dazwischen auf dem Höhepunkt der Wirkung vollständige motorische Lähmung, allerdings nur kurze Zeit lang, auffallend rasches Gerinnen des Blutes, starke Erweiterung der Ohrgefässe. An den Blutkorperchen konnte ich nichts Abnormes entdecken.

9. Versuch:

3 h. 30′. Ich injicirte einem 7 Kilo schweren Hund 0,7 der Substanz unter die Haut des Rückens. (Leider konnte ich aus Mangel an Substanz keine höhere Dosis nehmen.) Unmittelbar nach der Injection sucht das Tier sich zu verkriechen.

3 h. 45′. Läuft auffallend ängstlich und unruhig hin und her, hebt seine Hinterbeine abnorm hoch.

3 h. 49′. Das Tier sinkt langsam in liegende Stellung.

3 h. 55′. Das Tier kann nicht mehr stehen, Hinterbeine steif und gestreckt, Zehen gespreizt, sieht sehr krank aus.

4 h. 5′. Veranlasst man den Hund zu laufen, so hat er spastischen Gang, Zehen gespreizt, die Bewegungen geschehen ruckweise, geht sehr breitspurig. Zuckungen des Kopfes.

4 h. 10′. Das Tier liegt auf dem Bauch da, lässt sich nicht in die Höhe ziehen, sieht sehr ängstlich aus, ruckweise Bewegungen des Kopfes.

4 h. 20′. Richtet sich mühsam empor, läuft mit sehr ungelenken Bewegungen umher, hebt die Hinterextremitäten auffallend hoch, legt sich bald wieder nieder.

4 h. 30′. Das Tier läuft öfter umher, fällt sehr oft nach rückwärts hin, es scheinen die Hinterextremitäten ganz jäh den Dienst zu versagen.

4 h. 40′. Das Tier liegt ruhig da.

5 h. Scheint sich völlig erholt zu haben, frisst.

Resultat: Motorische Störungen, spastische Symptome.

Fassen wir nun wiederum das Ergebnis der Versuche am Warmblüter zusammen, so finden wir folgendes: Das salzsauere Tolyldihydrochinazolin ruft in Dosen (bemerkt sei hier, dass sämtliche Dosen subcutan verabreicht wurden) von 0,033 pro Kilo leichte Trägheit und Schläfrigkeit hervor, in einer Dosis von 0,053 leichte Betäubung

und leichte Zitterbewegungen des Kopfes, in einer Dosis von 0,06 pro Kilo macht die Substanz bei einem schwächlichen Kaninchen bereits sehr heftige Vergiftungserscheinungen, tonische und klonische Krämpfe, teils reflectorischer Natur, teils auf Intention beruhend, heftige Dyspnoë. Eine Dosis von 0,1 pro Kilo bewirkte leichte Vergiftungserscheinungen; 0,2 pro Kilo beim Kaninchen hatte die schwersten Symptome zur Folge. Ausser den Krämpfen, die oben geschildert sind, trat kurze Zeitlang vollkommen motorische Lähmung ein, die Athmung war fast verschwunden, das Tier fühlte sich auf dem Höhepunkt der Vergiftung kalt an, ferner trat noch am Anfang ausserordentlich starke Erweiterung der Ohrgefässe ein. Mikroskopisch konnte ich an den roten Blutkörperchen keine Veränderung constatiren.

III. Versuch über die Einwirkung auf Blut.

10. Versuch:

Ich setzte 5 cbcm durch ein Leintuch filtrirten Schweinsblutes 5 cbcm einer 2 % Lösung von salzsauerem Tolyldihydrochinazolin zu; es trat sofort eine Verfärbung ins schmutzig Bräunliche ein. Nach einiger Zeit hatte sich ein starker Bodensatz gebildet, der unter dem Mikroskop aus reichlichen Krystallmassen besteht. Die Untersuchung des Blutes im Spectralapparat ergab einen Streifen in Rot, wie beim Phenyldihydrochinazolin.

Es zeigte sich also dieselbe Veränderung des Blutfarbstoffs durch die Tolylverbindung, wie sie schon bei der Phenylverbindung beschrieben wurde, eine Methaemoglobinbildung. Ausserdem wird offenbar die Base durch das Eiweiss des Blutes ausgefällt, dies bestätigt kurz folgender Versuch: Ich nahm das Eiweiss eines Hühnereies, befreite es durch zahlreiche Scheerenschnitte aus seinen Hüllen, versetzte es dann zur Hälfte mit aqu. dest.

und filtrirte es. 5 cbcm von dieser Flüssigkeit nun setzte ich 5 cbcm einer 2% Lösung der Substanz zu. Sofort bei der Vereinigung beider Flüssigkeiten entsteht eine milchige Färbung. Nach drei Stunden war in der mit einem zarten Häutchen bedeckten gelblichen Flüssigkeit ein weisser Niederschlag entstanden, der sich unter dem Mikroskop als aus Krystallmassen bestehend zeigte, die den im vorigen Versuch gefundenen durchaus glichen.

IV. Versuche über das Verhalten gegen Mikroorganismen.

11. Versuch:

Ich stellte ihn analog dem bei den Versuchen mit dem salzsaueren Phenyldihydrochinazolin geschilderten Versuch an. Bei sämtlichen Proben trat eine Verfärbung ins schmutzig Bräunliche ein, an der Oberfläche befand sich ein zartes graubräunliches Häutchen. Am folgenden und am dritten Tag zeigten sämtliche Proben keinen übeln Geruch; am vierten Tag waren sie sämtlich eingetrocknet.

Resultat: Die Substanz verzögert die Fäulnis.

12. Versuch:

Die Versuche an pathogenen Spaltpilzen wurden wieder nach der Koch'schen Seidenfäden-Methode mit den Staphylococcus pyogenes aureus angestellt. Ich machte zunächst wieder eine 2%, 1%, 0,5%, 0,1% und 0,01% Lösung von salzsaueren Tolyldihydrochinazolin, versah diese Lösungen mit den Nummern von eins bis fünf. In diese Lösungen legte ich wieder die vorher präparirten und mit dem Staphylococcus p. a. imprägnirten Fäden ein; zur späteren Controle legte ich auch zwei Fäden in aqua dest. und bezeichnete diese mit D. Nach fünf Minuten langem Liegenlassen brachte ich sie auf Nährgelatine; da ergab sich nun folgendes Resultat:

Am ersten Tag darnach war nichts angegangen. An den Fäden 1 und 2 waren schon mit blossem Auge sichtbare feine Krystalle. Am zweiten Tag darnach waren an den Fäden von D und an je einem von 4 und 5 Spaltpilzentwickelungen zu be-

merken. Am dritten Tag fand dasselbe an beiden Fäden von D, 4 und 5, am vierten an denen von 1 und 3, am fünften an sämtlichen Fäden statt. Ich wiederholte diesen Versuch noch mehrere Male und bekam stets dasselbe Resultat.

Es verzögert demnach die Substanz die Entwicklung von Mikroorganismen vielleicht ein wenig, ohne sie jedoch aufzuheben.

V. Versuche am Menschen.

13. Versuch:

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,02 der Substanz in einem Viertel-Liter Wassers gelöst. Das Wasser schmeckt fast unmerklich nach der Substanz. Eine Einwirkung auf Temperatur und Herzfrequenz konnte ich nicht feststellen. Urin frei von Eiweiss.

14. Versuch [1]):

Ich nahm in Wasser 0,04 der Substanz; es schmeckte leicht bitter, ruft leichte Salivation hervor. Das Resultat war wieder ein negatives.

15. Versuch:

Ich nahm 0,1 der Substanz in einem Viertel-Liter Wassers, schmeckt schon stark bitter und ruft lang dauernde Salivation hervor. Temperatur und Herzfrequenz wurde nicht beeinflusst. Subjectives Befinden völlig normal.

16. Versuch:

Ich nahm 0,25 der Substanz in Oblate. Resultat negativ.

17. Versuch:

Ich nahm 0,5 der Substanz in Oblate. Ausser wiederholtem Aufstossen, das mit leichtem brennenden Gefühl im unteren Teil des Oesophagus begleitet war, konnte ich nichts constatiren. Subjectives Befinden völlig normal.

1) Die Versuche wurden immer 2 Stunden nach der Mahlzeit angestellt.

Nach diesen Versuchen an mir selbst zu urteilen, kommt der Tolylverbindung nicht die eigentümliche Hunger erregende Wirkung zu, welche bei der Phenylverbindung so auffallend war.

Hiemit schliesse ich die Versuche mit dem salzsaueren Tolyldihydrochinazolin. Anhaltspunkte, die auf eine Verwendbarkeit in therapeutischer Hinsicht schliessen liessen, konnte ich in den wenigen Versuchen, die ich mit der Substanz anstellte, nicht finden.

Vorläufig dürfte also nur das salzsauere Phenyldihydrochinazolin zu therapeutischen Versuchen zu empfehlen sein. Dieselben sind nun in der Zeit der Abfassung dieser Arbeit bis zu deren Druck in ausgedehnter Weise von Herrn Professor Penzoldt[1]) angestellt worden. Auch ich hatte Gelegenheit, bei Appetitlosigkeit nach schweren Operationen zweimal die eclatante Wirkung auf den Appetit und damit auf den gesamten Krankheitsverlauf zu beobachten. Es scheint demnach, dass wir in dem salzsaueren Phenyldihydrochinazolin (wegen des Appetit verbessernden Einflusses „Orexin“ getauft) ein brauchbares Arzneimittel gewonnen haben, welches nicht nur in vielen Fällen die Esslust anregt, sondern, wie die mitgeteilten Verdauungsversuche lehren, den Ablauf der Magenverdauung beschleunigt, also ein echtes St. medicum genannt werden kann.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Penzoldt für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

1) Therap. Monatshefte 1890, II.